

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 687 465 A1**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 94107523.6

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: **A61K 31/00, A61K 31/70,  
A61K 31/19**

(22) Anmeldetag: 16.05.94

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
20.12.95 Patentblatt 95/51

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE**

(71) Anmelder: **Albrecht, Uwe, Dipl.-Dok.**  
**An der Kirche 17**  
**D-30938 Burgwedel (DE)**  
Anmelder: **Schuhmaier, Adolf**  
**c/o Zu den Kuranlagen 1-4**  
**D-69429 Waldbrunn (DE)**  
Anmelder: **AKUNA GESELLSCHAFT FÜR**  
**KLASSISCHE CHINESISCHE MEDIZIN mbH**  
**Zu den Kuranlagen 1-4**  
**D-69429 Waldbrunn 1 (DE)**

(72) Erfinder: **Albrecht, Uwe, Dipl.-Dok.**  
**An der Kirche 17**  
**D-30938 Burgwedel (DE)**  
Erfinder: **Schuhmaier, Adolf**  
**c/o Zu den Kuranlagen 1-4**  
**D-69429 Waldbrunn (DE)**  
Erfinder: **AKUNA GESELLSCHAFT FÜR**  
**KLASSISCHE CHINESISCHE MEDIZIN mbH**  
**Zu den Kuranlagen 1-4**  
**D-69429 Waldbrunn 1 (DE)**

(54) **Verwendung von Glycyrrhizinsäure und ihrer Metabolite (Glycyrrhetinsäure) als Wirkstoff zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie von viralen und allergischen Erkrankungen des Menschen**

(57) Der Wirkstoff Glycyrrhizinsäure wird innovativ zur Therapie viraler und allergischer Erkrankungen des Menschen eingesetzt. Der Wirkstoff kennzeichnet sich durch hervorragende Verträglichkeit und Wirksamkeit und stellt auf diesem Gebiet eine wichtige Neuerung der medizinischen Therapiemöglichkeiten mit Arzneimitteln dar. Die Darreichungsformen dieses Arzneimittels sollen vor allem zur Injektion, aber auch zur oralen Gabe bestimmt sein.

EP 0 687 465 A1



EP 94 10 7523

-C-

MITTEILUNG

Die Gegenstände der Ansprüche 1,2 sind nicht durch pharmakologische Daten gestützt. Durch das Fehlen pharmakologischer Daten wird die Beurteilung des technischen Gegenstandes der Ansprüche und des Standes der Technik fragwürdig und subjektiv. Es kann deshalb durchaus sein, dass der nächstliegende Stand der Technik nicht im Recherchenbericht zitiert wurde.



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 94 10 7523

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	
X	BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, Bd.38, Nr.15, 1989 Seiten 2521 - 2526 N. IMANISHI ET AL. 'EFFECTS OF GLYCYRRHIZIN AND GLYCYRRHETINIC ACID ON DEXAMETHASONE-INDUCED CHANGES IN HISTAMINE SYNTHESIS OF MOUSE MASTOCYTOMA P-815 CELLS AND IN HISTAMINE RELEASE FROM RAT PERITONEAL MAST CELLS' * das ganze Dokument * ---	1,2	
A	EP-A-0 156 565 (YAMANOUCI) 2. Oktober 1985 * Zusammenfassung * * Seite 1, Zeile 1 - Zeile 9; Ansprüche * -----	2	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)

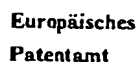


Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 94 10 7523

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 104, no. 23, 9. Juni 1986, Columbus, Ohio, US; abstract no. 199763, 'ANTIALLERGIC ACTION OF GLYCYRRHIZIN' * Zusammenfassung * & ZHONGGUO YAOLI XUEBAO, Bd.7, Nr.2, 1986 Seiten 175 - 177 ZHANG ET AL. ---	1,2	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 93, no. 7, 18. August 1980, Columbus, Ohio, US; abstract no. 62213, 'THE DYNAMICS OF HISTOMORPHOLOGICAL CHANGES IN THE SKIN OF GUINEA PIGS WITH CONTACT ALLERGIC DERMATITIS TREATED WITH GLYCYRRHETIC ACID AND PREDNISOLONE' * Zusammenfassung * & VESTN. DERMATOL. VENEROL., Bd.3, 1980 Seiten 24 - 27 MEL'NIKOVA ET AL. ---	1,2	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
X	JOURNAL OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE, Bd.8, Nr.4, 1988 Seiten 307 - 309 R. JUN ET AL. 'PHARMACOLOGICAL RESEARCH ON THE EFFECT OF LICORIDE' * Seite 308 * ---	1,2	
X	PLANTA MEDICA, Bd.57, 1991 Seiten 527 - 530 S. TANAKA ET AL. 'ANTI-ALLERGIC EFFECT OF BRYONOLIC ACID FROM LUFFA CYLINDRICA CELL SUSPENSION CULTURES' * das ganze Dokument * ---	1,2	
		-/--	



**Nummer der Anmeldung**  
**EP 94 10 7523**

EPO FORM 1503 03.82 (P04C12)



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 94 10 7523

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	
X	EP-A-0 255 420 (MINOPHAGEN) 3. Februar 1988 * das ganze Dokument * ---	1,2	
X	ANTIVIRAL RESEARCH, Bd.11, Nr.5,6, 1989 Seiten 255 - 262 T. HATTORI ET AL. 'PRELIMINARY EVIDENCE FOR INHIBITORY EFFECT OF GLYCYRRHIZIN ON HIV REPLICATION IN PATIENTS WITH AIDS' * das ganze Dokument * ---	1,2	
X	ANTIVIRAL RESEARCH, Bd.7, Nr.3, 1987 Seiten 127 - 137 M. ITO ET AL. 'INHIBITORY EFFECT OF GLYCYRRHIZIN ON THE IN VITRO INFECTIVITY AND CYTOPATHIC ACTIVITY OF THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV(HTLV-III/LAV))' * das ganze Dokument * ---	1,2	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
X	CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, Bd.39, Nr.1, 1991 Seiten 112 - 115 K. HIRABAYASHI ET AL. 'ANTIVIRAL ACTIVITIES OF GLYCYRRHIZIN AND ITS MODIFIED COMPOUNDS AGAINST HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS TYPE 1 (HIV-1) AND HERPES SIMPLEX VIRUS TYPE 1 (HSV-1) IN VITRO' * das ganze Dokument * --- -/--	1,2	



Europäisches  
Patentamt

**EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT** Nummer der Anmeldung  
der nach Regel 45 des Europäischen Patent-  
übereinkommens für das weitere Verfahren als  
europäischer Recherchenbericht gilt

EP 94 10 7523

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
X	NATURE, Bd.281, 1979 Seiten 689 - 690 R. POMPEI ET AL. 'GLYCYRRHIZIC ACID INHIBITS VIRUS GROWTH AND INACTIVATES VIRUS PARTICLES' * das ganze Dokument * ---	1,2	A61K31/00 A61K31/70 A61K31/19
X	EXPERIENTIA, Bd.36, Nr.3, 1980 Seite 304 R. POMPEI ET AL. 'ANTIVIRAL ACTIVITY OF GLYCYRRHIZIC ACID' * das ganze Dokument * ---	1,2	
X	RIVISTA DI FARMACOLOGIA E TERAPIA, Bd.X, Nr.3, 1979 Seiten 281 - 284 R. POMPEI 'ACTIVITY OF GLYCYRRHIZA GLABRA EXTRACTS AND GLYCYRRHIZIC ACID ON VIRUS GROWTH AND INFECTIVITY' * das ganze Dokument * --- -/--	1,2	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
			A61K
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
<p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche: Unvollständig recherchierte Patentansprüche: Nicht recherchierte Patentansprüche: Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p>Siehe Ergänzungsblatt C</p>			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 16. Dezember 1994	Prüfer Hoff, P
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1501 01.82 (P04C09)



te Arzneiform ist zur intravenösen Verabreichung bestimmt.

#### Patentansprüche

1. Virale Erkrankungen: Behandlung verschieden-  
der Formen der viralen Erkrankungen der Le-  
ber und deren Folgezustände, Herpes-Sim-  
plex-Virus-Erkrankungen, Varicella-Zoster-Er-  
krankungen, Erkrankungen infolge einer HIV-  
Virus-Infektion. 5
2. Allergische Erkrankungen: Strophulus infantum,  
Ekzema dermatitis, Urticaria, Pruritus, Arznei-  
mittelekzem, Stomatitis. 10

20

25

30

35

40

45

50

55

## Technisches Gebiet, auf das sich die Erfindung bezieht

Die Erfindung bezieht sich auf das Gebiet der Medizin, hier auf Glycirrhizinsäure und ihre Metabolite, die aus der Süßholzwurzel (*Glycyrrhiza glabra* L.) gewonnen wird. Dieser extrahierte Wirkstoff soll nun bei der Herstellung von Arzneimitteln in verschiedenen Darreichungsformen als Wirkstoff Einsatz finden in der Therapie verschiedener viraler und allergischer Erkrankungen des Menschen.

## Einschlägiger Stand der Technik

Glycirrhizinsäure wird aus den Wurzeln von *Glycyrrhiza glabra* gewonnen, wobei dieser Stoff und seine Derivate den isolierten Terpenverbindungen der Gruppe der pentozyklischen Triterpene zuzuordnen ist. Das reine getrocknete Pulver ist von weißer Farbe mit einem stark süßlichen Geschmack, einem Schmelzpunkt von ca. 220 Grad Celsius und als wäßrige Lösung stark schäumend. Die verschiedenen Inhaltsstoffe der Süßholzwurzel werden in unterschiedlichen Gebieten der Technik verwendet:

- Textilindustrie,
- Lederindustrie,
- Tabakindustrie,
- Metallurgie,
- Lebensmittelindustrie (z.B. Bier-, Likör-, Bonbonproduktion)
- chemische Industrie:
- Seifen- und Kosmetikproduktion,
- Zusatz zu Mundwassern, Zahnpasten,
- Arzneimittelherstellung

Der Bestandteil der Süßholzwurzel Glycirrhizinsäure wird derzeit in der Arzneimittelherstellung als Geschmackskorrigens, Hilfsstoff, oder Wirkstoff verwendet. Bekannt ist hier die Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von gastrointestinalen Erkrankungen und Urologika. Die Wirkungen der Glycirrhizinsäure in diesen Gebieten sind anhand der Literatur ausreichend belegt und zudem teilweise traditionell überliefert.

## Würdigung des Standes der Technik

In der Therapie der viralen und allergischen Erkrankungen des Menschen werden derzeit unterschiedliche Wirkstoffe eingesetzt. Insbesondere die antiviralen Wirkstoffe zeigen eine hohe Rate von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und führen häufig nicht zu dem gewünschten Therapieerfolg. Hier sei beispielhaft die Gruppe der Interferone in der Therapie von viralen Lebererkrankungen und deren Folgezustände genannt.

## Darstellung der Erfindung

Zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie der viralen und allergischen Erkrankungen des Menschen wird nun erfindungsgemäß Glycirrhizinsäure (bzw. deren Metabolite) als Wirkstoff eingesetzt. Hierbei wird vor allem eine injizierbare Zubereitung, die Glycirrhizin als aktiven Wirkstoff enthält, eingesetzt. Auch entsprechend hergestellte feste, zur oralen Einnahme bestimmte Arzneiformen mit dem Wirkstoff Glycirrhizin, kommen zum Einsatz.

## Vorteilhafte Wirkung der Erfindung

Die erfindungsgemäßen Arzneiformen können in einem weiten Indikationsbereich eingesetzt werden. Bei der Behandlung von viralen Lebererkrankungen und deren Folgezuständen stehen derzeit nur mit hohen unerwünschten Wirkungen behaftete Arzneimittel zur Verfügung. Die erfindungsgemäßen Zubereitungen mit Glycirrhizinsäure haben bei hohem therapeutischen Wert eine geringe Rate von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Darüberhinaus sind derzeit keine den hohen ethischen Ansprüchen bei der Behandlung komplizierter viraler Erkrankungen gerecht werdende Wirkstoffe verfügbar. Gerade in diesem Bereich stellt der Einsatz des Wirkstoffes Glycirrhizin zur Herstellung eines Arzneimittels einen bedeutenden Fortschritt der therapeutischen Möglichkeiten der Medizin dar.

## Beschreibung eines Weges zur Ausführung der Erfindung

Bei der Zubereitung der Injektionslösung liegt zunächst Glycirrhizin als weißes, kristallines Pulver mit stark süßlichem Geschmack vor. Dieses ist in kaltem Wasser nahezu unlöslich, wohl aber frei löslich in erwärmten, verdünnten Ethanol, erwärmter Essigsäure oder Ammoniumlösung.

Generika-Name: Glycirrhizin Chemischer Name: 20  $\beta$ -carboxy-11-oxo-30-norolean-12-en-3  $\beta$ -yl-2-O- $\beta$ -D-glucopyranuronosyl- $\beta$ -D - glucopyranosiduronic- Säure Molekularformel: C 42 - H 62 - O 16 Molekulargewicht: 822.92 Schmelzpunkt: 214 - 228 Grad Celsius

Es wird eine farblose, transparente, wässrige Lösung als injizierbare Lösung hergestellt. Der pH-Wert liegt zwischen 6.0 und 7.4. Die "Osmotic Pressure Ratio" bezogen auf physiologische Kochsalzlösung beträgt ca. 2.

Die fertige Lösung wird unter strikter Beachtung der "Good Manufacturing Practice" analysiert. Es werden dann additionalen Wirkstoffe (z.B. Essigsäure und L-Cystein-Hydrochlorid) und Hilfsstoffe zugesetzt. Danach erfolgt unter sterilen Bedingungen die Abfüllung in Ampullen. Die so fertiggestell-